



**“Formato Único para la Integración y Presentación de una Propuesta de Investigación
en las Jurisdicciones Sanitarias de los Servicios de Salud de Veracruz”**

A) CARATULA DE IDENTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Fecha de Presentación de la Propuesta: 28 / 04 / 2013
Día Mes Año

[Título del Protocolo de Investigación]:

Determinar el diagnóstico de Preeclampsia-eclampsia por medio de estudio histopatológico de endometrio y placenta

[Palabras Clave –máximo 5–]:

- 1) pre eclampsia
- 2) eclampsia
- 3) biopsia
- 4) placenta
- 5) endometrio

Fecha de Inicio: 01 / 03 / 2014
Día Mes Año

Fecha de Conclusión: 28 / 02 / 2015
Día Mes Año

Nombre del o de los Investigadores Responsables (Institución):

- 1) Alejandro Hernández Govea Hospital Regional del Rio Blanco
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

Nombre de los Colaboradores (institución/adscripción)

- 1) Dr. Dagoberto Rodríguez Ramos
- 2) Dr. José Antonio Pallet Guzmán
- 3) Dra. Erma Crivelli Murillo
- 4)
- 5)



Fecha de Revisión y Evaluación por la Comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad: / /

[PARA SER LLENADO EL DÍA DE DESARROLLO DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN]

Día

Mes

Año

B] INSTRUCCIONES

Con la intención de facilitar y homogeneizar el proceso de elaboración y presentación de una propuesta de investigación en los **Servicios de Salud de Veracruz**.

En cuanto usted escriba en cada uno de los cuadros, estos se abrirán tanto cuanto sea necesario para desarrollar el apartado específico, en caso de necesitar observaciones complementarias, anotar la observación en el cuadro correspondiente y anexar hojas al final de la misma.

C] COMPONENTES BASICOS DEL PROTOCÓLO DE INVESTIGACIÓN

1. Planteamiento del Problema (Justificación Científica)

Se constituye en la justificación científica del estudio, o sea, lo que fundamenta la necesidad de realizar una investigación para generar conocimientos que brinden un aporte al conocimiento existente. El planteamiento del problema debe brindar un argumento convincente de que los conocimientos disponibles son insuficientes para dar cuenta del problema y sus posibles alternativas de solución, o brindar un argumento convincente de la necesidad de someter a prueba si lo que se conoce y se da como un hecho verdadero, puede no ser tan cierto dados nuevos hallazgos o nuevas situaciones. [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA EL PLANTEAMIENTO DE SU PROBLEMA EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA]

Preeclampsia / eclampsia es un síndrome multisistémico de severidad variable, específica del embarazo, caracterizada por una reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la semana 20 de la gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de éste. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg acompañada de proteinuria, es frecuente que además se presente cefalea, acufenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y/o alteraciones de laboratorio.

En México, actualmente la preeclampsia/eclampsia se presenta en un 5 a 10% de los embarazos y es causa importante de muerte materna y neonatal, así como de prematuridad, restricción en el crecimiento intrauterino, muerte perinatal y desde luego todas las complicaciones secundarias a la prematuridad como la inmadurez pulmonar y neurológica.

El Sistema Nacional de Salud de México durante el año 2005, reportó 1,242 defunciones maternas, de las cuales el 34% se debe a trastornos hipertensivos durante el embarazo, cifras que desafortunadamente han disminuido lentamente.

En países en vías de desarrollo las complicaciones de la Preeclampsia se asocian a riesgo de muerte materna hasta en un 14 %. La alta mortalidad reportada en estos países, ha sido notada primariamente en pacientes sin control prenatal o con eventos como los de eclampsia, a distancias considerables fuera de las áreas hospitalarias.

Durante los últimos años la mayor parte de los estudios se han dirigido a profundizar en la fisiopatología de la enfermedad, mientras la investigación en torno a esta enfermedad avanza. Los médicos responsables del diagnóstico y tratamiento de las pacientes con preeclampsia deben mantenerse actualizados para ofrecer un adecuado manejo clínico y mayores probabilidades de vida para la madre y su hijo. Puesto que la causa de la preeclampsia sigue sin conocerse, es importante conocer los factores de riesgo predisponentes para esta enfermedad y proporcionar un cuidado prenatal más adecuado.



La prevención primaria efectiva de la preeclampsia aún no es posible porque se desconoce su causa. Para la prevención secundaria es necesario conocer su fisiopatología y contar con métodos de detección oportuna. Para esto es necesario detectar la hipertensión arterial y la proteinuria. Las lecturas convencionales de la tensión arterial durante la atención prenatal de rutina, tienen tendencia a la imprecisión, no solo por error del observador o del esfigmomanómetro, sino también por la inherente variabilidad de la presión arterial.

El Hospital Regional de Rio Blanco constituye un centro de referencia a nivel de toda la región de Orizaba, por lo cual bajo estas circunstancias, es probable que el diagnóstico de preeclampsia sea mucho mayor a nivel regional, por otro lado cabe mencionar que dicho diagnóstico podría estar a su vez poco estimado debido a que en muchos casos no se hace un plan de estudio adecuado, dándose pocos reportes de proteinuria en 24hrs, o exámenes de orina seriados en casos de pacientes con presiones altas que luego serán catalogadas como trastornos hipertensivos del embarazo sin preeclampsia.

La preeclampsia-eclampsia aparece en el 5-10% de todos los embarazos y es más bien una enfermedad de primigestas, que inician vida sexual activa a edades tempranas que provienen de comunidades rurales y tiene baja escolaridad. La incidencia de primigestas con preeclampsia severa encontrada en este estudio es más baja en relación con la reportada en otros estudios realizados en México.

La presión arterial media máxima registrada post evento obstétricos fue de 120 mmHg, 16.6 mmHg menos que en urgencias y 13.3 mmHg menos que antes del evento obstétrico. Y la TAM promedio post evento obstétrico fue de 94 mmHg, 13.4 mmHg menos que en urgencias y 10 mmHg menos que antes del evento obstétrico, confirmando así que la resolución del embarazo es la clave para el tratamiento de la Preeclampsia.

En cuanto a la vía de resolución del embarazo, en el Hospital Regional de Rio Blanco se decidió la vía abdominal (cesárea) en 91% contrario a lo que dictan las guías de práctica clínica las cuales sugieren parto vaginal como primera elección; porque evita agregar el estrés de la intervención quirúrgica a las múltiples alteraciones de las pacientes con este padecimiento. La cesárea se realiza ante el fracaso de la inducción de parto vaginal. 46

Es conocido que las mujeres con preeclampsia tienen mayor riesgo de parto prematuro, RCIU, oligohidramnios y bajo peso al nacer. En el presente estudio la edad gestacional promedio fue de 36 semanas, situación que confirma lo planteado anteriormente.

1.1. Pregunta de Investigación (En caso de que aplique)

[EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA LA PREGUNTA o PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA. EN CASO DE QUE NO APLIQUE MENCIONE EL ARGUMENTO QUE LO SUSTENTE]

¿Es posible establecer un estudio de correlación durante la enfermedad preeclampsia-eclampsia y la posibilidad de cambios histológicos en el endometrio y placenta?

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

2. Fundamento Teórico (Background) / Antecedentes

Se deriva del planteamiento del problema y es la argumentación y demostración de que la investigación tiene fundamento, derivando en probable(s) respuesta(s) y/o hipótesis de trabajo. El fundamento teórico, es considerado el "piso" que sustenta la pregunta central del estudio, expone el razonamiento y argumentos del investigador hacia la búsqueda de la evidencia que le dé respuesta a la pregunta y/o hipótesis. Requiere igualmente, una exhaustiva revisión de la bibliografía. [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA EL FUNDAMENTO TEÓRICO DE SU PROPUESTA, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SEA NECESARIO]

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y de las más importantes de mortalidad materna y perinatal a nivel mundial; en países en vías de desarrollo como los de América Latina y el Caribe constituye la principal causa de muerte materna (> 25%).¹

Se calcula que mueren anualmente en el mundo 50,000 mujeres por preeclampsia, la Organización



Mundial de la Salud reporta que cada siete minutos muere una mujer por esta causa. En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la preeclampsia representa hasta 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la principal causa de Morbi-mortalidad asociada a complicaciones del embarazo.^{1,2}

Dentro de la atención a la salud materna en nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) desempeña un papel fundamental, ya que en sus instalaciones médicas se atiende 50% del total de los nacimientos hospitalarios. En el periodo de tiempo comprendido entre 1991 y 2005, Velasco reportó 3,553 defunciones maternas en las unidades médicas del IMSS; en los 15 años analizados la mortalidad materna hospitalaria en esta institución se redujo 40.4%, al pasar de 45.3 a 27 por 100,000 nacidos vivos²⁵. A pesar de la disminución observada en la mortalidad materna, las principales causas de muerte materna que se mantuvieron a lo largo del periodo estudiado fueron la Pre-eclampsia, hemorragia obstétrica y la tromboembolia pulmonar. Dentro de estos padecimientos la preeclampsia severa varía de 2 a 10%, dependiendo de la población estudiada y la definición de PE usada.^{2,3,}

Datos recientes estiman que cada año se producen 529 000 defunciones maternas anuales, la mayoría ocurren en países en desarrollo y un número importante de estas defunciones son evitables. Las principales causas directas de defunciones maternas son las hemorragias, las infecciones y los trastornos hipertensivo, estos últimos se consideran a nivel mundial como causa del 12% al 25% del total de defunciones. Cabe destacar que las tasas de defunciones maternas en estos grupos pueden ser hasta el triple de la correspondiente a las de 20 a 24 años.^{1,2,3, 4,5}

En nuestro país con datos preliminares del 2004, la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud, reportó 316 defunciones debidas a esta patología, lo que corresponde al 29,5% del total de defunciones.^{1,2,4}

Este porcentaje varía para cada una de las entidades federativas, existiendo entidades en donde representa más de la mitad del total de sus defunciones como sucede en Tlaxcala, Coahuila y Chihuahua, hasta entidades en donde representa el 10% o menos (Nayarit y Tabasco) o bien no se reportan defunciones por esta causa (Colima).

Para el 2004, la Razón de la Mortalidad Materna (RMM) por esta causa fue de 18 a nivel nacional. En ese mismo año, 13 Entidades Federativas presentaron una RMM superior a la reportada a nivel nacional, destacándose Tlaxcala y Durango como los Estados con la RMM más elevada (de 34 y 33 respectivamente) y Nuevo León con la RMM más baja. En Tlaxcala y Durango el riesgo de fallecimiento por esta causa es 1.8 veces mayor que el reportado a nivel nacional y, 8 veces superior si se compara con Nuevo León.^{1, 2, 6, 8}

Puebla, México, Chihuahua, Hidalgo y Guerrero presentaron una RMM superior a 25, es decir, en estas entidades las embarazadas tuvieron un riesgo de morir de más de cuatro veces que las embarazadas de Nuevo León. Por su parte en Yucatán, Campeche, Querétaro, Morelos, Oaxaca y Veracruz la RMM obtenida osciló entre 21 y 19 en orden decreciente respectivamente.

Otras entidades presentaron una RMM entre 18 y 15; dentro de este grupo se encuentra San Luis Potosí, Coahuila, Baja California, Distrito Federal y Tamaulipas. Aún en estas entidades las embarazadas tienen un riesgo de fallecer superior a tres veces comparando con lo calculado para Nuevo León. En el resto de Entidades Federativas se observan diferencias en números absolutos, pero la RMM desciende hasta cuatro en Nuevo León.

En los países desarrollados las tasas de morbilidad y mortalidad materna asociadas a la enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia/eclampsia), han disminuido, no así en los países en vías de desarrollo en donde existen mayores rezagos, carencia de servicios de salud básicos y especializados, además de deficiencia alta de autocuidado de la salud de la población.

En México, actualmente la preeclampsia/eclampsia se presenta en un 5 a 10% de los embarazos y es causa importante de muerte materna y neonatal, así como de prematuridad, restricción en el crecimiento intrauterino, muerte perinatal y desde luego todas las complicaciones secundarias a la prematuridad como la inmadurez pulmonar y neurológica.¹

El Sistema Nacional de Salud de México durante el año 2005, reportó 1,242 defunciones maternas, de las cuales una tercera parte se debe a trastornos hipertensivos durante el embarazo, lo que



representa casi el 34% del total de 9 muertes maternas, cifras que desafortunadamente han disminuido lentamente.^{1,2, 5}

Los trastornos hipertensivos son padecimientos que a nivel mundial causan un número elevado de defunciones maternas, en las mujeres adolescentes (menores de 20 años) es probable que el riesgo de morir por estas causas.

La preeclampsia es un síndrome único en seres humanos es probablemente una de las enfermedades más complejas que presenta datos clínicos y de laboratorio heterogéneos en donde la patogénesis puede variar dependiendo de los factores de riesgo preexistentes. Por ejemplo, la Preeclampsia puede ser diferente en una mujer con enfermedad vascular subyacente, enfermedad renal o autoinmune en comparación con una paciente primigesta, con obesidad o embarazo múltiple.

CLASIFICACION DE LOS ESTADOS HIPERTENSIVOS

1. **Hipertensión Gestacional:** Presencia de hipertensión arterial mayor o igual de 140/90 mm Hg después de la semana 20 de gestación en ausencia de proteinuria. En muchas ocasiones es un diagnóstico retrospectivo y se considera hipertensión transitoria del embarazo si no se desarrolla preeclampsia y los valores regresan a la normalidad. En caso de persistir con hipertensión posterior a las 12 semanas del parto puede clasificarse como hipertensión crónica.

2. **Preeclampsia / eclampsia:** Síndrome multisistémico de severidad variable, específica del embarazo, caracterizada por una reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la semana 20 de la gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de éste. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg acompañada de proteinuria, es frecuente que además se presente cefalea, acufenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y/o alteraciones de laboratorio. NOTA: En casos de embarazo múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional o hidrops puede presentarse antes de las 20 semanas.

3. **Preeclampsia agregada a Hipertensión Crónica:** Ocurre cuando en pacientes con hipertensión conocida antes de la gestación, se agregan datos del síndrome de preeclampsia después de la semana 20 del embarazo.

4. **Hipertensión Crónica:** Presencia de hipertensión arterial mayor o igual de 140/90 mm Hg antes de las 20 semanas de gestación o la que persiste después de doce semanas posteriores al nacimiento

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DE LA PREECLAMPSIA

La Preeclampsia es un síndrome de origen idiopático, que puede presentar manifestaciones prácticamente en todos los aparatos y sistemas del binomio feto-materno.

Se caracteriza por:

- Hipoperfusión tisular generalizada.
- Aumento en las resistencias vasculares periféricas.
- Daño endotelial.
- Cambios metabólicos.
- Consumo plaquetario.
- Aumento en la respuesta inflamatoria.
- Activación del sistema de coagulación y Una respuesta vascular anormal placentaria.

Los hallazgos clínicos se pueden manifestar como síndrome materno (hipertensión arterial y proteinuria con o sin manifestaciones multisistémicas) y/o síndrome fetal (oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino –RCIU– y alteraciones de la oxigenación).

El síndrome materno se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa, asociada a proteinuria. Dependiendo del nivel de estos parámetros, así como de los datos de compromiso multisistémico, puede presentarse en forma severa.

Según las guías para la práctica clínica las mujeres con hipertensión crónica tienen un riesgo de 10 a 20 % de desarrollar preeclampsia. Las mujeres con enfermedad renal preexistente o diabetes mellitus tienen un riesgo alto para desarrollar preeclampsia.

Las mujeres con hipertensión gestacional con inicio antes de las 34 semanas son más probables que desarrollen preeclampsia con probabilidad del 35%.



Existe un mayor riesgo cardiovascular en la Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 pero no en la gestacional, enfermedades del parénquima renal o enfermedad vascular renal y enfermedades cerebrovasculares.

De acuerdo a los estudios la presencia o ausencia de preeclampsia deberá establecerse ya que está demostrada la relación que tiene con resultados adversos maternos y perinatales.

En mujeres con hipertensión preexistente, la preeclampsia se identifica como una hipertensión resistente, con aparición o empeoramiento de proteinuria, por su parte en mujeres con hipertensión gestacional, se identifica cuando aparece proteinuria.

El término de hipertensión inducida por el embarazo, se abandono, ya que se aplicación es confusa.

Las pacientes con hipertensión crónica pueden complicarse con preeclampsia lo cual se manifiesta con descompensación de las cifras tensionales y aparición o incremento de proteinuria.

Las pacientes que presentan, en la semana 20 o más de gestación o en las primeras 6 semanas posparto, elevación de la tensión arterial >140/90 mmHg, sin proteinuria, corresponde a hipertensión gestacional y cuando se presenta proteinuria a preeclampsia.

El incremento ponderal o la presencia de edema en las pacientes embarazadas ya no se considera criterios diagnósticos de preeclampsia.

Se considera proteinuria cuando se presenta de 0.3 gr o más en una colección de orina de 24 hrs, o 1+ o más en una determinación semicuantitativa de tira reactiva.

En México, de acuerdo con los lineamientos técnicos de la Secretaría de Salud, la clasificación incluye una forma leve y otra severa.

Preeclampsia leve: presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en una mujer previamente normotensa. Se requiere por lo menos 2 tomas con diferencia de 6 horas entre cada una, con la paciente en reposo en un lapso no mayor de 7 días. Proteinuria: mayor o igual de 300 mg en una recolección de orina de 24 horas o reporte en tira reactiva de por lo menos 30 mg/dl (1+) en 2 muestras de orina tomadas al azar con diferencia de 6 horas entre cada una pero en un lapso no mayor de 7 días, sin evidencia de infección de vías urinarias.

Preeclampsia severa: presión arterial mayor o igual a 160 /110 mmHg en al menos 2 determinaciones de al menos 6 horas de diferencia. Con una proteinuria de 5 gr o más en una colección de orina de 24 horas, por tira reactiva de 3 + o más de 2 muestras con al menos 4 hrs de diferencia. Otras características: oliguria menos de 500 ml de orina en 24 hrs, alteraciones visuales, edema pulmonar, cianosis, dolor epigástricos o en hipocondrio derecho, pruebas de función hepática alteradas, incremento de DHL >600 UI, elevación al doble de AST y ALT, creatinina sérica > 1.2 mg/dl, trombocitopenia <150 000 cel./mm³, restricción del crecimiento intrauterino.

Medir y registra la tensión arterial al inicio del embarazo y en cada cita de atención prenatal. En el segundo trimestre de embarazo se presenta un descenso fisiológico, en el último trimestre asciende a cifras habituales previas a la gestación o de las primeras semanas de la misma, por lo que deberá vigilarse la evolución y de esta manera observar si tiene tendencia a la elevación.

FACTORES DE RIESGO

1. Factores de riesgo preconceptionales para preeclampsia

- ✦ Preeclampsia en embarazo anterior
- ✦ Periodo intergenésico mayor a 10 años
- ✦ Hipertensión arterial crónica
- ✦ Enfermedad renal previa
- ✦ Diabetes Mellitus
- ✦ Trombofilias
- ✦ IMC \geq 30 kg/m²
- ✦ Mujeres mayores de 40 años
- ✦ Historia familiar de preeclampsia, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica e infertilidad
- ✦ Primipaternidad
- ✦ Factor paterno positivo para preeclampsia en pareja anterior
- ✦ Las pacientes con IMC menor de 20.0 kg/m² o mayor de 25.0 kg/m² necesitan mayor atención para su requerimiento dietético



2. Factores de riesgo conceptuales para preeclampsia. La magnitud del riesgo depende del número de factores presentes

- ✦ Infección de vías urinarias recurrente
- ✦ Presión arterial media igual o mayor a 95 mm Hg. en el segundo trimestre
- ✦ Ganancia excesiva de peso a lo esperado a edad gestacional
- ✦ Diabetes gestacional
- ✦ Sospecha de restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU)
- ✦ Embarazo múltiple
- ✦ Hidrops/degeneración hidrópica de la placenta

Dentro de las complicaciones de esta enfermedad se encuentra la eclampsia (< 1%), definida como el desarrollo de crisis convulsivas en pacientes con signos y síntomas de PE en ausencia de otras causas de convulsiones, el síndrome de HELLP (10-20%), una variante atípica de la preeclampsia severa, caracterizada desde el punto de vista bioquímico por hemólisis microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia. ⁵

Otras complicaciones que se pueden presentar son la coagulación intravascular diseminada (10%), edema agudo pulmonar cardiogénico (2-5%), insuficiencia renal aguda (1-5%), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (1-4%), insuficiencia hepática o hemorragia (< 1%), evento vascular cerebral, edema cerebral e insuficiencia cardíaca. ⁶

Las tres principales causas de muerte materna debidas a PE son:

- Hemorragia cerebral (46%).
- Síndrome de HELLP (12%).
- Coagulación intravascular diseminada (10.7%).⁷

Los datos tanto epidemiológicos como los estudios histológicos de la placenta y de ultrasonografía Doppler de arteria umbilical, muestran que las principales repercusiones en el síndrome fetal se deben a la deficiente perfusión placentaria. El 30% de los neonatos de embarazos con preeclampsia severa presentan restricción de crecimiento intrauterino.

En la actualidad el único tratamiento efectivo para la preeclampsia es la interrupción oportuna del embarazo, del 15 al 23% de los nacimientos pretérmino, que deja consecuencias a corto y largo plazos con diferentes grados de severidad, la tasa de mortalidad perinatal en los infantes de madres con preeclampsia severa es cinco veces mayor que en embarazos sin complicaciones. ⁸

MECANISMOS MOLECULARES EN LA PREECLAMPSIA: DIVERSAS HIPÓTESIS DE SU ETIOLOGÍA

A pesar de la gran cantidad de investigación que se ha realizado para conocer la etiología de la preeclampsia severa, ésta es aún desconocida. Aparentemente la placenta tiene un papel fundamental en su patogénesis, en gran parte debido a que los signos y síntomas clínicos desaparecen una vez que se interrumpe el embarazo, pero además porque la preeclampsia severa se caracteriza por un desarrollo deficiente de este órgano, con una invasión endovascular superficial del trofoblasto y una remodelación inadecuada de las arterias espirales de la decidua y el miometrio. Lo anterior genera hipoperfusión placentaria, estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria exacerbada que lleva a las características clínicas de la preeclampsia severa.

Los diferentes estudios clínicos y moleculares recientes, permiten avanzar en algunas hipótesis que explican la patogénesis de la enfermedad, entre las más importantes están: la adaptación inmunológica inadecuada y la isquemia placentaria. ⁹

Adaptación inmunológica inadecuada

Durante la formación de la placenta, las interacciones materno-fetales son críticas para el éxito de este proceso. En las etapas tempranas de la gestación, las células del trofoblasto extraveloso invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y se asocian con las arterias espirales, en donde reemplazan la pared vascular, esto hace que las arterias espirales se distiendan y se incremente el flujo sanguíneo hacia la placenta, permitiendo una perfusión adecuada y la llegada de nutrientes al feto. ¹⁰



La interacción de leucocitos deciduales con células del trofoblasto es crítica para este proceso, la población de leucocitos deciduales que constituye la más abundante en la decidua, son células asesinas naturales (NK), las cuales representan más de 40% de las células deciduales al momento de la implantación. ¹¹

Las células NK representan hasta 10% de los linfocitos de sangre periférica, y pueden encontrarse en varios tejidos incluyendo la decidua. Estas células se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie CD56, CD16 y pueden ser subdivididas en dos poblaciones basadas en la densidad del marcador CD56 (brigh-fuerte o dim-medio), 90 a 95% de las células NK circulantes pertenecen al fenotipo CD56dim CD16+ y son altamente citotóxicas; mientras que el resto son CD56brigh CD16- y son muy eficientes en la secreción de citocinas, especialmente IFN- α . En la decidua se han caracterizado células NK principalmente en la gestación temprana, éstas poseen un fenotipo CD56brigh CD16- y son muy eficientes en la secreción de citocinas. Menos atención se ha puesto para caracterizar células NK al final del embarazo y aunque algunos autores proponen que esta población disminuye considerablemente, los datos que se tienen hasta el momento son controversiales debido a las diferentes técnicas utilizadas para su cuantificación y las regiones de la decidua analizadas. ¹²

En nuestro laboratorio, hemos encontrado células NK con fenotipo CD56brigh,CD16 en la decidua tanto de mujeres con embarazos normo-evolutivos como aquellas complicadas con preeclampsia severa.

Recientemente, Jacob, *et al.* (2006) demostraron mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, que las células NK participan en la remodelación de las arterias espirales uterinas, al promover la angiogénesis en los sitios de implantación del embrión. En contacto con células del trofoblasto, estas células son capaces de secretar factores angiogénicos (factor de crecimiento del endotelio vascular –VEGF– y factor de crecimiento placentario –PIGF–) previamente detectados a nivel de RNA mensajero y proteína, así como factores quimiotácticos (IL-8, IP-10, SDF-1 y Eotaxina-1) necesarios para la migración del trofoblasto hacia la decidua. En este estudio se demostró que solo las células NK aisladas de decidua, al ponerlas en contacto con una línea celular de trofoblasto, fueron capaces de promover la migración, invasión y angiogénesis de la línea tumoral de trofoblasto. ¹³

Estudios más recientes proponen que la participación de las células NK en la remodelación arterial uterina, puede ocurrir incluso antes de su interacción con células del trofoblasto, mediante la inducción de apoptosis del músculo liso vascular y a través de la inducción de la degradación de la matriz extracelular. ¹⁴

La interacción de las células NK del endometrio con el trofoblasto se lleva a cabo gracias a un reconocimiento específico mediado a través de receptores en las células NK y sus ligandos en las células del trofoblasto. Las funciones efectoras de las células NK, dependen de una regulación muy fina entre receptores inhibidores y activadores. Dichos receptores pueden pertenecer a distintas familias estructurales: receptores de tipo Inmunoglobulina (KIR), receptores heterodiméricos de lectina tipo C (CD94/NKG), transcritos del tipo inmunoglobulina (ILT) y receptores citotóxicos de células NK (NCR). ¹⁵

Los receptores KIR reconocen moléculas de histocompatibilidad del trofoblasto, específicamente HLA-G y HLA-C, este último es el único HLA altamente polimórfico expresado en tejido trofoblástico. La interacción entre moléculas HLA del trofoblasto y los receptores KIR de las células NK del endometrio materno, inhibe la actividad citotóxica y modula la producción de citocinas y factores de crecimiento por las células NK, favoreciendo el crecimiento del trofoblasto, la invasión del endometrio y la remodelación vascular, necesarias todas para el desarrollo normal de la placenta. ¹⁶

La familia de receptores KIR consta por lo menos de 14 miembros diferentes, cuando tienen dos dominios extracelulares son llamados 2D y aquellos con tres dominios extracelulares son llamados 3D. Funcionalmente se subdividen en receptores inhibidores o activadores, dependiendo de su dominio intra-citoplásmico, los que tienen un domino intra-citoplásmico largo (L) traducen señales inhibitoras a través de sus inmunorreceptores con motivos de inhibición basados en tirosinas (ITIM), en tanto que los que cuentan con un dominio intra-



citoplásmico corto (S), traducen señales de activación gracias a que se asocian a la proteína adaptadora DAP-12, la cual contiene inmunorreceptores con motivos activadores basados en tirosinas (ITAM).¹⁷

La región genómica *KIR* contiene una familia de genes altamente polimórficos y homólogos, localizados en el cromosoma 19q13.4, dentro del complejo de receptores de leucocitos (LCR). Basados en estudios poblacionales, el orden de los genes *KIR* a lo largo del cromosoma ha determinado principalmente dos haplotipos distintos:

- **Haplotipo A.** Contiene un solo gen activador: *2DS4*
- **Haplotipo B.** Contiene varias combinaciones de activadores: *2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS5, 3DS1 y 2DS4*.¹⁸

Los genes *KIR* están arreglados en tandem y cuentan con una característica notable y es que el contenido de genes varía entre haplotipos. La variación en el locus *KIR* es una combinación del polimorfismo alélico con el número y tipos de genes presentes en un haplotipo dado. Los genes *2DL4, 3DP1, 3DL2 y 3DL3*, están presentes en ambos haplotipos y se piensa que son indispensables en la generación de diversidad de todos los haplotipos determinados hasta el momento.¹⁹

Un estudio realizado en población caucásica, que comparó el genotipo de receptores KIR en mujeres con embarazos normales y en mujeres con PE, encontró que la combinación del genotipo AA (inhibidor), específicamente la presencia del gen *KIR2DL1* en las mujeres con PE, en combinación con el HLAC2 (ligandos con una lisina en la posición 80, HLAC_{Lys80}) en sus bebés, aumentaba la prevalencia de PE hasta en 50%. Ya que esta interacción es considerada una fuerte señal inhibitoria, se considera que es la inhibición y no la activación de las células NK la que predispone a la PE, ya que las células no podrían participar en la remodelación arterial uterina al estar inhibidas y proponen que por el contrario, la presencia de receptores activadores podría ser protectora para la enfermedad.

Debido a la complejidad inherente de los genes *KIR*, a la diversidad poblacional que presentan y a las características genéticas particulares de la población mexicana, estamos estudiando los genotipos de receptores KIR en mujeres con PE, los resultados encontrados hasta el momento, sugieren que hay diferencias en la frecuencia de genes de tipo activador en las mujeres con PE comparadas con mujeres con embarazos normoevolutivos (Datos en vías de publicación).²⁰

Todos estos datos sugieren que la respuesta inmune en la decidua materna en pacientes con PE depende en gran medida de la capacidad de reconocimiento de las células NK, de sus receptores KIR, de sus genotipos y de los ligandos en el feto que puedan reconocerse en el ambiente uterino durante las etapas críticas de la remodelación arterial uterina.²¹

Hipótesis de isquemia placentaria

La preservación de la morfología y función de las vellosidades, así como la regulación de la diferenciación del trofoblasto, son críticas para la formación de la placenta.^{37,38} Las primeras ocho semanas del embarazo se desarrollan en un ambiente de hipoxia, en la que se mantiene al trofoblasto en un estado proliferativo y poco diferenciado, con un fenotipo con características de no invasividad. De las semanas 10 a la 12 de gestación, el rápido incremento en la concentración de oxígeno completa el proceso de diferenciación e invasión por el trofoblasto.

En condiciones de hipoxia, se activa el factor inducible por hipoxia alfa (HIF-), el cual es un factor de transcripción que promueve la transcripción de factores angiogénicos y no angiogénicos.

Los factores angiogénicos son indispensables para el desarrollo normal de la placenta, principalmente en procesos de proliferación, vascularización y migración de las células del trofoblasto hacia la región materna; entre los más importantes tenemos al VEGF, sus receptores VEGFR-1 (Flt1) y VEGFR-2, factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), angiopoyetina (ANG) y el PIGF. HIF-también puede inducir inhibidores de la diferenciación del trofoblasto, como el factor de crecimiento transformante beta3 (TGF3) y Hash-2. De esta forma, durante las primeras ocho semanas de gestación, el trofoblasto se mantiene en un estado poco diferenciado y proliferativo; conforme aumenta la edad gestacional y la



concentración de oxígeno, HIF-y TGF3 disminuyen su expresión, completando la diferenciación del trofoblasto. ²²

En el trofoblasto de mujeres con preeclampsia severa, se ha encontrado sobreexpresión de HIF-y sus proteínas blanco, principalmente factores no angiogénicos (tirosina 1 tipo fms soluble –sFlt-1– y endoglina soluble –sEng–) e inhibidores de la diferenciación del trofoblasto (TGF3). sFlt-1 es una variante trunca del receptor membranal VEGFR1, antagonista de VEGF y PlGF; de manera similar actúa sEng, el receptor soluble para TGF-1.⁴⁴⁻⁴⁶ En mujeres con preeclampsia se ha observado una disminución de los factores angiogénicos y aumento de factores anti-angiogénicos e inhibidores de la diferenciación del trofoblasto, lo cual coincide con los fenotipos observados en las placentas de estas pacientes, que se caracterizan por una invasión inadecuada debido a un trofoblasto inmaduro.

El desbalance entre factores angiogénicos y antiangiogénicos se ha propuesto como una de las causas del desarrollo de preeclampsia, en donde HIF-es el principal regulador de dichos factores. Varios grupos de trabajo están estudiando las diferentes vías que regulan a este factor, como probable causa de su sobre-expresión en la placenta de mujeres con preeclampsia.

La proteína HIF es un factor de transcripción heterodimérico (HIF- α y HIF- β). Hay tres isoformas de HIF- α , las mejor caracterizadas son HIF-1y HIF-2, cuya actividad transcripcional está regulada a través de dos dominios de transactivación localizados hacia el extremo carboxilo terminal, llamados N-TAD y C-TAD.^{54,55} HIF1-es regulado directamente por la proteína von Hippel Lindau (pVHL), la cual, forma un complejo con las proteínas elongina C, elongina B, Cul2, la enzima E2 conjugada con ubiquitina y Rbx1; este complejo tiene actividad de ligasa E3 de ubiquitina, el cual se encarga de la poliubiquitinación para su posterior degradación por el proteosoma 26S.²³

En presencia de oxígeno, HIF-es hidroxilado enzimáticamente por miembros de la familia EGLN1-3 o PHD1-3, en uno de dos posibles residuos de prolina (Pro) dentro del dominio N-TAD.^{57,58} La hidroxilación de, Pro402 y/o Pro564, en la proteína HIF- α , genera un sitio de unión para la pVHL. En condiciones de hipoxia, los residuos de prolina de HIF-no se hidroxilan y por lo tanto, no interactúan con pVHL, por esta razón, este dominio de HIF-también se conoce como dominio de degradación único dependiente de oxígeno (ODDD).⁵⁹⁻⁶¹ En condiciones bajas de oxígeno, HIF-se estabiliza, transloca al núcleo y se dimeriza con HIF- β formando un complejo activo que se une a elementos de respuesta en el promotor de sus genes blanco, permitiendo su transcripción. ²⁴

Rajakumar, *et al.* (2006) comenzaron a estudiar esta ruta de degradación como probable causa de su sobre-expresión, no encontrando diferencias en la expresión de pVHL en la placenta de mujeres con embarazos normoevolutivos y PE;²⁵ sin embargo, observaron un aumento en la hidroxilasa PHD-3, cuya probable participación sea la de reestablecer la concentración de HIF-Actualmente estamos estudiando otros aspectos de la regulación de HIF- α , los datos que hemos obtenido nos indican que hay diferencias en la expresión de pVHL, cuando comparamos los grupos de mujeres con preeclampsia severa con respecto a los de preeclampsia leve y normotensas. ²⁶

También hemos analizado diferentes hidroxilasas que participan en esta vía y al igual que Rajakumar, observamos un aumento en la expresión de algunas de éstas (Datos en vías de publicación). ²⁷

Debido a la compleja regulación de la expresión de HIF- α , es importante realizar un análisis de otras proteínas involucradas en su degradación, con el fin de entender la desregulación de esta vía de señalización, fundamental en la fisiopatología de la placenta de mujeres con preeclampsia. ²⁸

Además de los diferentes mecanismos que pueden aumentar la expresión de HIF- α , existen factores genéticos que también pueden modificar su expresión. ²⁹

El gen *HIF1A* es muy polimórfico, Yamada, *et al.* (2005) describieron 35 polimorfismos, tres de los cuales se localizan en regiones codificantes, S28Y, P582S y A588T. Tanimoto, *et al.* (2003) describieron que la presencia de los polimorfismos P582S y A588T puede aumentar la actividad transcripcional de este gen en comparación con la isoforma común. ³⁰



Estos polimorfismos se localizan en el exón 12, el cual codifica para el ODDD, dominio de vital importancia para la unión de HIF-con pVHL. Percy, *et al.* (2003) demostraron que el polimorfismo P582S no interviene en la hidroxilación del residuo de prolina 564, importante para el reconocimiento de la pVHL, pero sí le confiere mayor estabilidad a la isoforma con este polimorfismo.⁶⁶ Recientemente se ha estudiado la presencia de estos polimorfismos como factores de riesgo para diferentes enfermedades, en donde HIF-se encuentra alterado.³¹ Heino, *et al.* (2008) estudiaron estos polimorfismos y su relación con el desarrollo de preeclampsia en población finlandesa, sin encontrar una asociación.³²

2.1. BIBLIOGRAFÍA [EMPLEADA PARA DESARROLLAR EL FUNDAMENTO TEÓRICO (PREFERENTEMENTE EMPLEE Modelo Vancouver, AÚN CUANDO NO ES EXCLUYENTE UTILIZAR OTRO CRITERIO DE REFERENCIACIÓN)]:

a) Artículos y publicaciones

1. Sánchez-Rodríguez EN, *et al.* *Preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos*



moleculares. Rev. Invest Clin 2010; 62 (3): 252-260

2. Mata-Hernández C, Nolvía Aguilar *EXTREME MATERNAL MORBIDITY IN SEVERE PREECLAMPSIA* Revista de los Postgrados de Medicina UNAH 2010 13(3)
3. Dechend S, Luft R, F. C. (2004). *New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia*. *J Am Soc Nephrol* 15: 2440-2448
4. Skjærven R, Wilcox AJ, Lie RT. *The Interval between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia*. *New England Journal Medical* January 3, 2002 1;346:33-38.
5. Sibai B, Dekker G, Kupermin C. *Preeclampsia*. *Lancet* 2005;365:785-799.
6. Schwarcz R, Díaz A, Duverges C. *Obstetricia*. Quinta Edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 1996. 254- 270
7. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. *Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia*. *N Engl J Med* 2004;350:672-683.
8. Casavilla A, Martínez Viademonte R, Casavilla F, Pérez Volpe D. *Hipertensión arterial en el embarazo*. *Obstetricia y Ginecología Latino-americanas* 1990; 48 (1): 60- 62.
9. Barreto Rivero S. *Preeclampsia, eclampsia y Síndrome HELLP: Características maternas y resultado neonatal*. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2002; 21 (1): 17-23.
10. Huppertz B. *Placental origins of preeclampsia challenging the current hypothesis*. *Hypertension*. 2008; 51(4): 970-5.
11. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. *Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction?*. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1119-25.
12. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WPF, van Sonderen L, De Vries JI, et al. *A randomized controlled trial comparing two temporizing management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia*. *BJOG*. 2005; 112(10): 1358-68.
13. Figueras F, Gratacós E. *Alteraciones del crecimiento fetal*. En: *Medicina fetal*. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2007
14. Haddad B, Kayem G, Deis S, Sibai BM. *Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction?*. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(3):237 e1-237.e5.
15. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, et al. *Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management*. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(3): 247.e1-247.e6
16. Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hoffman A, et al. *Low socioeconomic risk factor for preeclampsia: The Generation R Study*. *J Hypertens*. 2008; 26:1200–8.
17. Brion MJ, Leary SD, Lawlor DA, Smith GD, Ness AR. *Modifiable maternal exposures and offspring blood pressure: A review of epidemiological studies of maternal age, diet, and smoking*.



PediatrRes.2008;63:593–8.

18. Trumbo PR, Ellwood KC. *Supplemental calcium man risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: Anevidence base review by the US Food and DrugAdministration.*NutrRev.2007;65:78–87.
19. Callaway LK, McIntyre HD, O’Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Lawlor DA. *The association of hypertensive disorders of pregnancy with weight gain over the subsequent 21 years: Findings from a prospective cohort study.* Am J Epidemiology. 2007;166:421–8.
20. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review.* Lancet 2006; 367: 1066-74.
21. Chandiramani M, Shennan A. *Hypertensive disorders of pregnancy: A UK based perspective.* Cur Open Obstet Gynecology 2008; 20: 96-101.
22. Lain KY, Roberts JM. *Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia.* JAMA 2002; 287: 3183-6.
23. Von Dadalszen P, Magee L. *What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: the view from Canada.* CurrOpin Obstet Gynecol 2008; 20: 110-5.
24. Secretaría de Salud. *Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia.* 4a. Ed. México, DF. 2007. Actualización 2010
25. Velasco ME, Navarrete HE. *Mortalidad materna en el IMSS, 1991-2005. Un periodo de cambios.* Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44: S121-S128.
26. Ananth VC, Vintzileos MA. *Medically indicated preterm birth: Recognizing the importance of the problem.* Clin Perinatol 2008; 35: 53-67.
27. Kopcow D, Karumanchi A. *Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia.* J Reprod Immunol 2007; 76: 23-9.
28. Di Santo PJ. *Functionally distinct NK cell subsets: Developmental origins and biological implications.* Eur J Immunol 2008; 38: 2927-68.
29. Koopman L, Kopcow H, Boyson J, Orange J, Chatz F, Masch R, et al. *Human decidual NK cells are unique NK cell subset with immunomodulatory potential.* J Exp Med 2007; 198: 1201-12.
30. Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. *Altered decidual leukocyte in the placental bed in preeclampsia and fetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy.* Reproduction 2009; 138: 177-84.
31. Geller SE, Cox SM, Kilpatrick SJ. *A descriptive model of preventability in maternal morbidity and mortality:* J Perinatol. 2006 26 (2):79-84.
32. 6. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, et al. *Preventability of pregnancy-related deaths: Results of a state-wide review.* Obstet Gynecol 2005; 106: 1228-1234.

2.2. Hipótesis. Constituye un puente o un enlace entre la teoría y la investigación. Sirve de directriz a la investigación, y luego de su



comprobación, genera nuevos conocimientos. Su construcción se apoya en un sistema de conocimientos organizados, formando un contexto teórico, comprobando mediante la verificación empírica, para explicar y predecir en lo posible los hechos o fenómenos si se comprueba la relación enunciada. [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA LA HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA. EN CASO DE QUE NO APLIQUE MENCIONE EL ARGUMENTO QUE LO SUSTENTE]

HIPOTESIS NULA:

LA BIOPSIA DE PLACENTA Y ENDOMETRIO ES UNA PRUEBA ADECUADA PARA EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL HRRB

HIPOTESIS ALTERNA:

LA BIOPSIA DE PLACENTA Y ENDOMETRIO **NO** ES UNA PRUEBA ADECUADA PARA EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL HRRB

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

3. Objetivos de la Investigación (General y específicos)

Es conveniente definir los objetivos después que se haya planteado el fundamento teórico y se tengan clara la secuencia entre el problema y las posibles respuestas al mismo y/o las hipótesis de trabajo. Dicha recomendación se basa en el hecho de que la definición de los objetivos no es más que una operacionalización de las respuestas y/o hipótesis que sugiere el investigador. Se constituyen en las actividades intelectuales que el investigador ejecutará en todo el proceso de la investigación.

Objetivo general: Debe explicitar lo que se espera lograr con el estudio en términos de conocimiento. Debe dar una noción clara de lo que se pretende describir, determinar, identificar, comparar y verificar (en los casos de estudios con hipótesis de trabajo). [EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA EL OBJETIVO GENERAL ó LOS OBJETIVOS GENERALES EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA]

3.1. Objetivo General

CORROBORAR EL DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA MEDIANTE BIOPSIA PLACENTARIA Y ENDOMETRIAL

Objetivos específicos: Son la descomposición y secuencia lógica del objetivo general. Son un anticipo del diseño de la investigación. En este apartado se hace una solicitud de concordancia con aquellas metas que se pretenderá lograr para cada objetivo específico planteado.

[EN EL ESPACIO SIGUIENTE ESCRIBA LOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS y METAS ASOCIADAS, EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; EL CUADRO SE EXTENDERÁ TANTO COMO SE REQUIERA. EN CASO DE SER NECESARIO ABRA NUEVOS RENGLONES YA QUE EL FORMATO CONSIDERA SOLAMENTE DIEZ]

3.2. Objetivos Específicos

I. COMPARAR DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA DE LAS PACIENTES QUE SE CORROBORE EL DIAGNOSTICO.

II. CONOCER EL GRUPO DE EDAD MÁS AFECTADO

III.

IV.

V.

VI.

VII.

VIII.

IX.

X.

3.3. Metas asociadas

i. DISMINUIR ESTANCIA HOSPITALARIA

ii. IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO EPIDEMIOLOGICO Y SUGERIR PROGRAMAS PREVENTIVOS

iii.

iv.

v.

vi.

vii.

viii.

ix.

x.

14

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

4. Metodología

Es la explicación de los procedimientos que se aplicarán para alcanzar los objetivos. En este momento se debe describir con detalle la definición operacional de las variables, el tipo y las formas de medirla. Asimismo, debe contemplar el diseño del estudio, las técnicas y procedimientos que va a utilizar para alcanzar los objetivos propuestos. [EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]

4.1. Tipo de Estudio

PRUEBA DIAGNÓSTICA

4.2. Definición de la Población Objetivo

PACIENTE CON DIAGNOSTICO CLINICO DE PREECLAMPSIA.

4.3. Criterios de Inclusión

4.3.1 INCLUSIÓN

-EMBARAZADAS CON RESOLUCION DEL EMBARAZO POR CESAREA Y

4.3.2 EXCLUSIÓN

PACIENTES QUE SOLICITARON SU ALTA VOLUNTARIA ANTES DE LA

4.3.2. ELIMINACIÓN

BIOPSIAS PERDIDAS EXPEDIENTES EXTRAVIADOS



PARTO EN EL HOSPITAL REGIONAL DE RIO BLANCO -TODAS LAS EDADES -TODAS LAS GESTAS -CON DIAGNÒSTICO DE PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA A SU INGRESO AL HOSPITAL -PREVIAMENTE SANAS -DEL 1 ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2014		RESOLUCION DEL EMBARAZO.				
4.4. Ubicación Espacio – Temporal						
SALA DE TOCOCIRUGIA Y QUIROFANO DEL HOSPITAL REGIONAL DE RIO BLANCO DEL 1 ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2014						
4.5. Definición Operacional de la Entidad Nosológica						
PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA						
4.6. Definición de la Unidad o Sujeto de Estudio						
BIOPSIAS DE PLACENTA Y ENDOMETRIO DE LAS EMBARAZADAS CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA						
4.7. Procedimiento de la forma de obtención de las unidades						
POSTERIOR A LA ATENCION DEL PARTO Y/O CESAREA SE REALIZA ALUMBRAMIENTO, Y SE INICIA CURETAJE CON LEGRA DEL NUMERO 4 EN CAVIDAD UTERINA, EN SENTIDO DE LAS MANECILLAS DEL RELOJ, HASTA OBTENER MATERIAL SUFICIENTE PARA LEGRADO BIOPSIA						
4.8. Factores de Confusión						
4.9. Definición Operacional y Escalas de Medición de las Variables						
4.9.1. Variable	4.9.2. Definición Operacional	DEFINICION CONCEPTUAL	4.9.3. Unidad de Medida	4.9.4. Instrumento	4.9.5. Valores	4.9.6. Escalas
BIOPSIA ENDOMETRIO	Toma de muestra endometrial para el estudio por un patólogo	Una biopsia de un proccimiento realizado con el propósito de obtener tejido o células del endometrio para examinarlos con el microscopio.	REPORTE	REPORTE EN EL EXPEDIENTE	NOMINAL	
PRECLAMPSIA	Paciente embarazada que a su ingreso a urgencias presento cifras de TA igual o mayor de 140-90 ó dos o más resultados de laboratorio alterados (DHL >600UI, BT >1, Creatinina sérica >1.2 TGO >30 TGO >35 proteinuria	Síndrome multisistémico de severidad variable, específica del embarazo, caracterizada por una reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la	DIAGNOSTICO EN NOTA DE INGRESO	EXPEDIENTE CLINICO	NOMINAL	



	>300gr en orina 24hrs o >3(+) en tira reactiva).	semana 20 de la gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de éste.				
ECLAMPسيا	Paciente con diagnostico de preeclampsia la cual presenta convulsiones o estado coma, en ausencia de otra causa de convulsiones.	Presencia de convulsiones tipo gran mal en pacientes con preeclampsia después de la sem 20de gestación, parto o puerperio en Ausencia de otras causas de convulsiones.		EXPEDIENTE CLINICO	NOMINAL	

EN LA SECCION PRECEDENTE PUEDE ADICIONAR TANTOS RENGLONES COMO SEA NECESARIO O SI LO CONSIDERA CONVENIENTE, INCLUIR EL CUADRO EN EXTENSO O MODIFICADO, AL FINAL DEL DOCUMENTO.

4.10. Procedimiento de la forma de medición de las variables y la aplicación de las maniobras a las unidades de estudio.
ANALISIS ESTADISTICO DE PRUEBA DIAGNOSTICA, TABLA 2 X 2
4.10. Tamaño de la Muestra
TODAS LAS PACIENTE CON PREECLAMPسيا – ECLAMPسيا

16

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

5. Análisis Estadístico
<i>Si bien este punto se considera dentro de la metodología, se sugiere que el investigador lo desarrolle como una sección aparte. De acuerdo a los objetivos propuestos y con base al tipo de variables, el investigador deberá detallar las medidas de resumen de sus variables y como serán presentadas (cuantitativas y/o cualitativas), indicando los modelos y técnicas de análisis (estadísticas, no estadísticas o técnicas de análisis de información no numérica, etc.). [EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]</i>
5.1. Criterios del Análisis

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

6. Recursos /Costos
[EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]
6.1. Descripción de Recursos y Costos empleados en la presente propuesta (Especificar si cuenta con financiamiento externo)



– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

7. Ética

[EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]

7.1. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación.

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

8. Logística

[EN LOS ESPACIOS SIGUIENTES ESCRIBA LOS APARTADOS REQUERIDO EN LA EXTENSIÓN QUE SEA NECESARIA; LOS CUADROS SE EXTENDERÁN TANTO COMO SE REQUIERA]

8.1. Descripción breve de los procedimientos logísticos presupuestos para la investigación

– EN ESTE ESPACIO NO SE DEBERÁ ESCRIBIR –

Nombre del Investigador Responsable

C.

Posterior a la revisión y validación de su propuesta de investigación, la **Comisión de Investigación, Ética y Bioseguridad establece el siguiente Dictamen:**

- Aprobado
- No Aprobado con observaciones para una segunda evaluación (tiempo para la próxima revisión)
- No Aprobado

Observaciones:

Nombre / Firmas:

17

Nota Final

El presente documento formará parte de los insumos normativos del Programa Estatal de Investigación 2011-2016.

INVESTIGACION HOSPITAL REGIONAL DE RIO BLANCO: investigacion-hrrb@hotmail.com

Dr. Mauricio Fidel Mendoza González –Jefe de Departamento de Posgrado e Investigación– (mfmendoza@ssaver.gob.mx)

Dr. Evangelina Montes Villaseñor -(vange0972@hotmail.com)

Dr. Gilberto Tapia Jaime (gtapiajaime@yahoo.com.mx)

Vianney Vallejo Villalobos –secretaria de la coordinación estatal–.

